

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Bedah/Operasi

Pembedahan adalah suatu tindakan pengobatan menggunakan cara invasif dengan membuka bagian tubuh yang akan ditangani. Umumnya pembukaan bagian tubuh ini dilakukan dengan membuka sayatan. Setelah itu dilakukan tindakan perbaikan yang diakhiri dengan penutupan dan penjahitan luka (Sjamsuhidajat dan Wim De Jong, 2010). Ada empat kategori jenis pembedahan yang berdasarkan pada resiko terjadinya infeksi pasca bedah dan berkaitan dengan penggunaan antibiotik profilaksis (Dipiro, 2015).

a. Operasi/Bedah Bersih

Operasi bersih adalah operasi yang dilakukan pada daerah kulit dimana saat kondisi prabedah tidak terdapat infeksi dan tidak membuka traktus (respiratorius, gastrointestinal, urinarius, bilier) ataupun operasi yang berencana namun tidak darurat, tanpa trauma, dan tidak ada inflamasi akut. Kemungkinan infeksi kurang dari 2% (Singh, Rajvir & Pooja Singla, 2014).

b. Operasi/Bedah Bersih Terkontaminasi

Operasi bersih terkontaminasi adalah operasi yang dilakukan pada traktus (digestifus, bilier, urinarius, reproduksi kecuali ovarium, dan respiratorius), tanpa pencemaran nyata dan tidak ditemui adanya infeksi urin dan empedu. Kemungkinan infeksi 3-11% (Singh, Rajvir & Pooja Singla, 2014).

c. Operasi/Bedah Terkontaminasi

Operasi terkontaminasi adalah operasi yang dilakukan dengan membuka traktus (digestifus, bilier, urinarius, reproduksi kecuali ovarium, dan respiratorius), dengan pencemaran nyata dan merupakan operasi pada luka terbuka dalam waktu kurang dari 6 jam. Kemungkinan infeksi lebih dari 10% (Singh, Rajvir & Pooja Singla, 2014).

d. Operasi/Bedah Kotor

Operasi yang dilakukan pada traktus (digestifus, urogenitalis, dan respiratorius) yang terinfeksi, juga merupakan operasi pada luka terbuka yang lebih dari 6 jam setelah kejadian. Kemungkinan infeksi lebih dari 20% (Singh, Rajvir & Pooja Singla, 2014).

2.2 Tinjauan Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah suatu zat yang dihasilkan dari suatu mikroba yang memiliki fungsi untuk menghambat atau membasmi jenis mikroba lainnya (Gunawan, 2011).

2.2.2 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu sebagai berikut :

1. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, antara lain golongan beta-laktam (penisillin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), dan golongan lain (basitrasin, dan vankomisin).
2. Menghambat sintesis protein, antara lain golongan aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
3. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat atau disebut sebagai antagonis folat, antara lain golongan trimetoprim dan sulfonamid.
4. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat antara lain, kuinolon, nitrofurantoin (Kemenkes, 2011).

2.2.2.1 Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri

a. Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam merupakan antibiotik yang mempunyai struktur cincin beta-laktam di dalamnya (Beauduy & Winston, 2018). Mekanisme kerjanya yaitu dengan menghambat reaksi transpeptidase pada sintesis dinding sel bakteri. Golongan dari antibiotik beta-laktam adalah penisillin, sefalosporin, dan karbapenem (Gallagher, 2018).

Penisillin

Penisillin merupakan golongan antibiotik yang pertama kali ditemukan oleh Alexander Fleming dari jamur dengan genus *Penicillium* (Goodman & Gilman, 2012). Sejak ditemukan pada tahun 1930, golongan penisillin terus dikembangkan untuk mengatasi kenaikan jumlah resistensi antibiotik (Gallagher & Mac Dougal, 2018). Mekanisme kerja dari golongan penisillin ialah menekan pertumbuhan bakteri dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel yaitu lapisan terluar yang kaku dan khas bagi spesies bakteri (Katzung *et al*, 2013). Akibat mekanisme kerja dari penisillin yaitu menjadikan membran kurang stabil secara osmotik, sehingga lisis sel dapat terjadi, dan menyebabkan penisillin disebut sebagai bakterisidal (Mycek *et al.*, 2001).

Golongan penisillin memiliki persamaan pada struktur kimia, mekanisme kerja, farmakologi, serta karakteristik imunologis dengan golongan sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan penghambat beta-laktamase. Semua golongan obat tersebut merupakan senyawa beta-laktam dikarenakan mempunyai cincin laktam beranggota empat yang unik (Katzung *et al*, 2013).

Golongan penisillin dapat diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya, antara lain penisillin G dan penisillin V; penisillin yang resisten terhadap beta-laktamase; aminopenisillin; dan ureidopenisillin.

1) Penisillin G dan Penisillin V

Penisillin G dan V memiliki aktivitas yang besar dalam melawan bakteri gram-positif, gram-negatif (kokus), bakteri anaerob yang tidak memproduksi beta-laktamase dan aktivitas yang rendah pada gram-negatif.

Penisillin G (Benzylpenisillin) merupakan pilihan terapi pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri *coccus* atau bakteri yang berbentuk bulat. Dosis dari penisillin G disesuaikan dengan bakteri yang menginfeksi, lokasi organ, dan tingkat infeksi yang dihasilkan, rentang dosis efektif dari penisillin G yaitu 4-24 juta unit setiap hari diberikan secara intravena dengan dosis terbagi 4-6. Selain kisaran dosis efektifnya, penisillin G juga dapat diberikan dalam dosis tinggi sebagai terapi infus intravena kontinu (Katzung *et al*, 2013).

Penisillin yang diberikan dalam bentuk intravena merupakan pilihan untuk infeksi yang disebabkan oleh streptokokus meningokokus, stafilokokus yang tidak menghasilkan beta-laktamase, *Treponema pallidum* dan beberapa spirokaeta, spesies *Clostridium*, *Actinomyces*, dan bakteri gram-positif yang berbentuk basil (Katzung *et al*, 2013).

Penisillin V merupakan penisillin yang diberikan secara oral diindikasikan untuk infeksi minor dikarenakan bioavaibilitasnya yang rendah. Penisillin V memiliki spektrum antibakteri yang sempit (Katzung *et al*, 2013).

2) Penisillin resisten enzim beta-laktamase *staphylococcus*

Penisillin golongan ini resisten terhadap beta-laktamase *staphylococcal* sehingga aktif terhadap stafilokokus dan streptokokus tetapi resisten pada bakteri enterokokus, bakteri anaerob, dan bakteri gram-negatif berbentuk kokus dan batang.

Contoh dari penisillin ini yaitu penisillin isoksazolil seperti oksasilin, metisilin, nafsilin, dan dikloksasin dengan dosis dewasa per oralnya yaitu 0,25-0,5 g setiap 4-6 jam dan dosis untuk anak yaitu 15-25 mg/kg/hari dalam 4 dosis terbagi untuk mengobati infeksi ringan-sedang yang disebabkan oleh bakteri stafilokokus. Obat ini relatif stabil pada asam namun tidak stabil ketika ada makanan karena akan mengganggu absorpsinya oleh karena itu harus diberikan 1 jam sebelum/ sesudah makan. Oksasilin dan nafsilin khusus untuk indikasi infeksi bakteri stafilokokus yang sudah sampai sistemik dengan dosis untuk dewasa yaitu 8-12 g/hari diberikan lewat infus intravena intermiten 1-2 g setiap 4-6 jam dan dosis untuk anak yaitu 50-100 mg/kg/hari. Pemakaian metisilin untuk menginfeksi bakteri stafilokokus jarang digunakan karena banyak yang telah resisten (Katzung *et al*, 2013).

3) Penisillin *extend-spectrum* (Aminopenisillin)

Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah amoksisilin dan ampisilin. Obat ini memiliki aktifitas lebih besar daripada Penisillin G terhadap bakteri gram-negatif karena dapat menembus membran luar bakteri namun sama-sama rentan terhidrolisis oleh enzim beta-laktamase. Pada aminopenisillin, keduanya memiliki aktivitas yang sama namun amoksisilin

lebih mudah diabsorpsi apabila diberikan secara per oral (Gallagher & MacDougall, 2018).

4) Penisillin antipseudomonas

Penisillin yang termasuk dalam golongan ini adalah karbenisilin, tikarsilin, dan piperasilin yang mempunyai aktivitas melawan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dimana menjadi penyebab infeksi nosokomial yang sudah resisten terhadap beberapa antibiotik. Meski peka terhadap enzim beta-laktamase, golongan ini memiliki aktivitas terhadap bakteri streptokokus dan enterokokus (Gallagher & MacDougall, 2018).

Meskipun aminopenisillin dan antipseudomonas penisillin memiliki aktivitas yang intrinsik terhadap bakteri gram-negatif, kedua golongan ini tetap rentan terhadap enzim beta-laktamase. Oleh karena itu, penisillin yang rentan terhadap beta-laktamase dapat dikombinasikan dengan agen penghambat enzim betalaktamase. Kombinasi dengan bahan penghambat enzim betalaktamase seperti asam klavulanat, sulbaktam dapat meningkatkan aktifitas penisillin sehingga dapat membunuh bakteri (Gallagher & MacDougall, 2018).

Sefalosporin

Mekanisme kerja antibiotik golongan sefalosporin adalah dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri, memiliki mekanisme yang sama dengan golongan penisillin tetapi sefalosporin lebih stabil terhadap banyak bakteri karena lebih tahan terhadap enzim beta laktamase (Beauduy & Winston, 2018).

Turunan sefalosporin berdasarkan sistem generasi dan spektrum aktivitas antimikroba dibagi menjadi 4 generasi (Gallagher & MacDougall, 2018).

1) Sefalosporin Generasi Pertama

Spektrum antibakteri sefalosporin generasi pertama lebih sempit dibandingkan generasi berikutnya, tetapi memiliki aktivitas yang baik pada bakteri gram-positif. Kebanyakan bakteri gram-positif terutama aktif terhadap *cocci*, kecuali *enterococci*, MRSA dan *S. Epidermis*.

Sefaleksin diberikan secara peroral dikarenakan absorbsinya baik dan disarankan diberikan bersama makanan agar efek samping pada saluran pencernaan dapat ditekan. Cefazolin merupakan satu-satunya sefalosporin parenteral generasi pertama yang masih digunakan saat ini. Penggunaanya bisa melalui intravena maupun intramuskular.

Pada pasien gangguan fungsi ginjal harus diperhatikan karena semua golongan obat ini diekskresi melalui urin melalui proses filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus. Contoh lainnya ialah sefadroxil (Beauduy & Winston, 2018). Sefalosporin generasi pertama banyak digunakan saat prosedur pembedahan sebagai pencegahan terjadinya Infeksi Luka Operasi (ILO) (Gallagher & MacDougall, 2018).

2) Sefalosporin Generasi Kedua

Sefalosporin generasi kedua mempunyai aktivitas yang lebih tinggi terhadap bakteri gram-negatif (termasuk *H.Influenzae*) dan bersifat anaerob khususnya *B.Fragilis*. Waktu paruh eliminasinya hampir sama seperti generasi pertama tetapi kemampuan menembus cairan serebrospinal lebih baik (MacDougall, 2018). Sefaklor, sefuroksim aksetil dan sefprozil diberikan secara oral sedangkan umumnya obat sefalosporin diberikan intravena seperti sefoxitin, sefotetan dan sefuroksim (Beauduy & Winston, 2018).

3) Sefalosporin Generasi Ketiga

Apabila dibandingkan dengan generasi kedua, generasi ketiga mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram-negatif yang lebih luas dan mampu menembus sawar darah otak juga jauh lebih tahan terhadap betalaktamase. Indikasi lain termasuk yang termasuk golongan ini adalah sefoprazon, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, seftiksim, cefpodoxim proxetil dan lain lain (Beauduy & Winston, 2018).

Seftazidim adalah satu-satunya yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *P. Aeruginosa* sehingga bisa digunakan untuk penyakit infeksi saluran pernafasan bawah, infeksi nosokomial dan pyelonepritis. Dalam studi yang dilakukan RS Bojonegoro menunjukkan seftriakson paling sering digunakan dalam operasi bedah, sedangkan studi di Etiopia menunjukkan 60,7% penggunaan kombinasi seftriakson dan metronidazole digunakan

dalam bedah (Ayele, Y., & Taye, H, 2018; Ma'rifah, 2018). Penyakit lain yang dapat diatasi oleh golongan ini yaitu meningitis, gonorea, penyakit Lyme (Gallagher & MacDougall, 2018).

4) Sefalosporin Generasi Empat

Sefepim merupakan satu-satunya antibiotik sefalosporin generasi empat yang tersedia yang mempunyai spektrum paling luas sehingga dapat melawan bakteri gram-negatif, gram-positif termasuk *Pseudomonas*. Sefepim digunakan terutama untuk infeksi nosokomial. Meskipun dinyatakan digunakan untuk mengatasi infeksi saluran pernafasan bawah dan infeksi saluran kemih, sefepim mampu membunuh infeksi di berbagai tempat (Gallagher & MacDougall, 2018). Sefepim dieliminasi di ginjal dengan waktu paruh 1 – 2 jam (Pottinger *et al*, 2014).

Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Golongan karbapenem merupakan obat antibiotik spektrum luas yang didalamnya terdiri dari imipenem, doripenem, meropenem. Mekanisme kerja sama seperti golongan betalaktam yang lain tetapi dilihat dari strukturnya unik dan berbeda dengan golongan penisillin dan sefalosporin. Pasien dengan gangguan ginjal harus diperhatikan dosisnya untuk meminimalkan efek samping dari imipenem (Gallagher&MacDougall, 2018).

Monobactam

Aztreonam merupakan satu-satunya monobaktam yang tersedia dan memiliki cincin betalaktam monosiklik. Aktivitasnya terbatas pada bakteri gram-negatif dan tidak mempunyai aktivitas pada bakteri gram-positif maupun bakteri anaerob. Pada pasien yang memiliki alergi terhadap betalaktam, aztreonam bisa dijadikan pilihan terapi (Beauduy & Winston, 2018; Gallagher & MacDougall, 2018).

Golongan Inhibitor Enzim beta-laktamase

Penghambat betalaktamase seperti asam klavulanat, sulbaktam, tazobaktam memiliki struktur yang menyerupai molekul betalaktam tetapi aktivitas antibakterinya rendah. Golongan ini mampu melindungi inaktivasi

penisillin yang terhidrolisis dari enzim betalaktamase. Sediaan yang teredia di pasaran hanya sediaan kombinasi antara golongan penghambat enzim betalaktamase dengan penisillin dan atau sefalosporin (Beauduy & Winston, 2018).

b. Basitrasin

Basitrasin merupakan suatu campuran peptide siklik yang pertama kali diperoleh dari galur *Tracy Bacillus subtilis*. Berbagai kokus dan basil gram-positif, *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Basitrasin menghambat pembentukan dinding sel dengan mengganggu defosforilasi dalam pendauran pembawa lemak yang memindahkan subunit peptidoglikan ke dinding sel yang sedang tumbuh. Basitrasin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Basitrasin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan/atau polimiksin. Basitrasin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik (Katzung *et al*, 2013).

c. Vankomisin

Vankomisin merupakan suatu glikopeptida trisiklik yang penting karena efektivitasnya terhadap organisme resisten multi-obat seperti stafilokokus resisten metilisin. Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri gram-positif. Vankomisin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap vankomisin. Vankomisin diberikan secara intravena, dengan waktu paruh yang dimilikinya sekitar 6 jam (Kemenkes, 2011). Vankomisin kurang diabsorpsi disaluran cerna dan di berikan peroral hanya untuk terapi enterokolitis akibat *C.difficile* yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang berlebihan (Katzung *et al*, 2013).

2.2.2.2 Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosida, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin (Kemenkes, 2011).

a. Aminoglikosida

Aminoglikosida dihasilkan oleh jenis-jenis fungi *Streptomyces* dan *Micromonospora* semua senyawa dan turunan semi-sintesisnya yang mengandung dua atau tiga gula amino di dalam molekulnya yang saling terikat secara glukosidis. Dengan adanya gugusan-amino, zat-zat ini bersifat basa lemah dan garam sulfatnya yang digunakan dalam terapi mudah larut dalam air (Tjay & Rahardja, 2010). Spektrum aktivitas obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gram-negatif. Obat golongan ini memiliki indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut. Semua aminoglikosida bersifat ototoksik dan nefrotoksik. Ototoksitas dan nefrotoksitas lebih besar kemungkinannya terjadi jika pengobatan dilanjutkan lebih dari 5 hari, pada dosis tinggi, pada pasien lanjut usia, dan pada keadaan insufisiensi ginjal (Katzung *et al.*, 2013).

Gentamisin

Gentamisin merupakan golongan Aminoglikosida yang bersifat bakterisid yang aktif terutama terhadap gram-negatif termasuk *Pseudomonas aerogenosa*, *Proteus serratia*. Antibiotik ini diindikasikan pada pasien pneumonia, kolesistitis, peritonitis, sepsitemia, pyelo nefritis, infeksi kulit, inflamasi pada tulang panggul, endokarditis, meningitis, listeriosis, brucellosis, pes, pencegahan infeksi setelah pembedahan.

b. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan suatu grup senyawa yang terdiri dari 4 cincin yang berfungsi dengan suatu sistem ikatan rangkap konjugasi. Perbedaannya yang kecil yaitu dalam efektivitas klinik menunjukkan variasi farmakokinetik secara individual akibat substitusi pada cincin-cincin tersebut (Mycek *et al.*, 2001).

Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri gram-positif, gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesies mikobakteria. Antibiotik yang

termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin (Kemenkes, 2011).

Doksisisiklin

Doksisisiklin merupakan antibiotik golongan tetrasiklin yang memiliki spektrum luas. Efektif pada kondisi yang disebabkan oleh *klamidia sp*, *riketsia sp*, *brucella sp* dan *spirochaete*, *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease). Merupakan golongan tetrasiklin yang paling disukai karena memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik dibandingkan dengan tetrasiklin sendiri. Tersimpan pada tulang dan gigi yang sedang dalam pertumbuhan sehingga menyebabkan pewarnaan (*staining*) dan kadang-kadang hipoplasia gigi. Tidak diberikan pada anak usia dibawah 12 tahun atau pada wanita hamil. Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan infeksi saluran napas, termasuk pneumonia dan bronkitis kronik, infeksi saluran urin, sifilis, klamidia, mikoplasma, dan riketsia, prostatitis, limfogranuloma venereum, penyakit radang pelvik dengan metronidazol, penyakit Lyme, brucellosis dengan rifampisin, leptospirosis, kolera, melioidosis, antraks.

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol aktif terhadap sejumlah organisme gram-positif dan gram-negatif, tetapi karena toksisitasnya sehingga penggunaan obat ini dibatasi hanya untuk mengobati infeksi yang mengancam kehidupan dan apabila tidak ada alternatif lain (Mycek *et al.*, 2001). Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri gram-positif dan gram-negatif baik yang bersifat aerob maupun anaerob, Klamidia, Rickettsia, dan Mikoplasma.

Kloramfenikol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S. Efek samping yang ditimbulkan adalah supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam (Kemenkes, 2011). Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan demam tifoid, infeksi berat lain terutama yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae*, abses serebral, mastoiditis, ganggren, septikemia, pengobatan empiris pada meningitis.

d. Makrolid

Makrolid adalah suatu golongan senyawa yang berikatan erat dan ditandai oleh sebuah cincin lakton makrosiklik (biasanya mengandung 14 atau 16 atom), tempat gula-gula deoksi melekat (Katzung *et al*, 2013). Antibiotik golongan makrolida aktif terhadap bakteri gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil gram-positif. Sebagian besar gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat *Salmonella*. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *H. influenzae*, tapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. Pylori*.

Antibiotik makrolida sering digunakan pasien karena aktivitasnya yang luas untuk mengatasi bakteri patogen terutama di organ respiratori. Golongan ini mempunyai mekanisme kerja dengan cara berikatan pada ribosom subunit 50S bakteri sehingga sintesis protein bisa terhambat.

Eritromisin

Eritromisin efektif terhadap organisme yang sama seperti penisillin, oleh karena itu obat ini digunakan pada penderita yang alergi terhadap penisillin (Mycek *et al.*, 2001). Golongan ini diindikasikan untuk pasien yang memiliki hipersensitif terhadap penisillin, *enteritis campylobacter*, dan difteri. Hindari pemberian susu dan sayuran yang asam 1 jam sebelum atau sesudah minum obat. Berikan sesudah makan untuk mengurangi gangguan saluran cerna.

Azitromisin

Azitromisin merupakan suatu senyawa cincin makrolid lakton 15-atom, diturunkan dari eritromisin melalui penambahan nitrogen termetilisasi kedalam cincin lakton. Spektrum aktivitas dan penggunaan klinisnya hampir identik dengan klaritromisin. Azitromisin efektif terhadap *Mycobacterium* kompleks dan *T. gondii*. Azitromisin sedikit kurang aktif dari pada eritromisin dan klaritromisin terhadap *stafilokokus* dan *streptokokus* serta sedikit lebih aktif terhadap *H influenzae*. Azitromisin sangat efektif terhadap klamid (Katzung *et al*, 2013).

Klaritromisin

Absorpsi klaritromisin per oral sebesar 55% dan akan meningkat jika diberikan bersama dengan makanan. Obat ini terdistribusi luas sampai ke paru, hati, sel fagosit, dan jaringan lunak. Metabolit klaritromisin memiliki aktivitas antibakteri lebih besar daripada obat induk. Sekitar 30% obat diekskresi melalui urin, dan sisanya melalui feses (Gunawan, 2011).

Roksitromisin

Roksitromisin memiliki waktu paruh yang lebih panjang dan aktivitas yang lebih tinggi untuk melawan *Haemophilus influenzae*. Obat ini diberikan dua kali sehari. Roksitromisin merupakan antibiotik makrolida semisintetik. Obat ini memiliki komposisi, struktur kimia dan mekanisme kerja yang sangat mirip dengan eritromisin, azitromisin atau klaritromisin. Roksitromisin memiliki spektrum antibiotik yang mirip eritromisin, namun lebih efektif melawan bakteri gram-negatif tertentu seperti *Legionella pneumophila*.

Roksitromisin hanya dapat dimetabolisme sebagian, lebih dari separuh senyawa induk akan diekskresikan dalam bentuk utuh. Tiga metabolit telah diidentifikasi di urin dan feses, metabolit utama adalah deskladinosa roksitromisin, dengan N-mono dan N-di-demetil roksitromisin sebagai metabolit minor. Roksitromisin dan ketiga metabolitnya terdapat di dalam urin dan feses dengan persentase yang hampir sama.

e. Klindamisin

Klindamisin bekerja dengan menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*, *Mycoplasma* dan *Chlamydia* (Kemenkes, 2011). Mekanisme kerja klindamisin sama dengan eritromisin. Klindamisin diberikan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri anaerob, seperti bakteri *Bacteriodes fragilis* yang sering kali menimbulkan infeksi abdomen yang diakibatkan trauma (Katzung *et al*, 2013).

2.2.2.3 Obat Antimetabolit yang menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat

a. Sulfonamida dan Trimetoprim

Trimetoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen pada saluran kemih, kecuali *P.aeruginosa* dan *Neisseria sp.* Kombinasi ini dapat menghambat *S.aureus*, *Staphylococcus* koagulase negatif, *Streptococcus hemoliticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp*, bakteri gram-negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp*), *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, dan *P. Carinii* (Tjay & Rahardja, 2010).

2.2.2.4 Obat yang mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat

a. Kuinolon

Asam nalidiksat

Asam nalidiksat dapat menghambat sebagian besar *Enterobacteriaceae*.

Fluorokuinolon

Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain. Fluorokuinolon dapat digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh *Gonokokus*, *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. Aeruginosa*. Fluorokuinolon dikembangkan karena aktivitasnya yang sangat baik terhadap bakteri gram-negatif yang bersifat aerob, dan aktivitasnya terbatas pada bakteri gram-positif.

2.3 Resistensi Antibiotik

2.3.1 Definisi Resistensi

Resistensi merupakan suatu kemampuan alami dari suatu organisme untuk melawan mikroorganisme, racun, atau substansi yang diproduksi dalam suatu terapi penyakit (Albert & Daniel, 2012). Resistensi merupakan masalah utama yang dihadapi dalam pemberian terapi antibiotik, yaitu keadaan dimana mikroorganisme mengalami perubahan yang menyebabkan obat yang diberikan untuk mengatasi bakteri tersebut tidak efektif. Karena waktu pembelahan bakteri

berlangsung cepat dan kemampuan bakteri untuk menerima DNA dari bakteri lain juga cepat, sehingga bakteri mampu menjadi resisten terhadap antibiotik dengan sangat cepat pula (Finberg & Guharoy, 2012).

2.3.2 Mekanisme Resistensi

Mekanisme resistensi antibiotik oleh bakteri (Gumbo, 2011) yaitu antara lain:

1. Resistensi yang disebabkan karena adanya perubahan ribosom. Mekanisme ini umumnya terjadi dalam kasus obat yang ditargetkan pada ribosom.
2. Resistensi yang disebabkan karena adanya perubahan sel protein pengikat dinding. Umumnya terjadi dalam kasus antibiotik golongan beta-laktam yang bertarget pada sintesis dinding sel.
3. Resistensi akibat adanya produksi enzim yang dapat menginaktivasi antibiotik. Enzim yang dihasilkan mampu memodifikasi struktur antibiotik dan membuat antibiotik inaktif, hal ini terjadi pada bakteri penghasil *aminoglycoside-modifying enzyme* yang dapat resisten dengan antibiotik golongan aminoglikosida, dan bakteri *Eschericia coli* yang bisa menghasilkan enzim beta laktamase dan dapat menyebabkan resisten dengan antibiotik golongan beta laktam.
4. Resistensi akibat adanya perubahan dari dinding sel yang mencegah masuknya antibiotik.
5. Resistensi melalui sistem pompa (*efflux pumps*).

2.3.3 Penyebab Berkembangnya Resistensi

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan berkembangnya resistensi antibiotik yang diantaranya (Leekha *et al.*, 2011) :

1. Pemberian antibiotik empiris secara terus menerus tanpa mengetahui bukti penyebab infeksi.
2. Perawatan klinis pasien dengan kultur yang positif tanpa adanya infeksi atau mengetahui penyakitnya.
3. Penggunaan terapi empiris secara terus menerus walaupun hasil kultur sudah ada.
4. Penggunaan antibiotik profilaksis yang diperpanjang.
5. Penggunaan antibiotika yang berlebihan.
6. Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang lama.

2.3.4 Upaya Pencegahan Resistensi Antibiotik

Pendekatan yang dianjurkan untuk meminimalkan perkembangan resistensi antibiotik (Gumbo, 2011) yaitu antara lain :

1. Tidak menggunakan antibiotik tanpa indikasi klinis.
2. Menggunakan antibiotik dalam waktu yang sesingkat mungkin dan sesuai masa terapi yang diperlukan untuk membunuh bakteri.
3. Menggunakan antibiotik dengan dosis obat yang cukup untuk membunuh semua bakteri atau dosis dalam rentang terapeutik dan tidak dibawah dosis MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*).
4. Penggunaan antibiotik empiris dan profilaksis harus dipantau secara hati-hati dan hanya digunakan ketika ada indikasi yang jelas.

2.4 Prinsip Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik secara luas berfungsi untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Penentuan penggunaan antibiotik pada penyakit infeksi akan terpenuhi dengan mengetahui lokasi infeksi dan melakukan uji mikrobiologi untuk memastikan bakteri apa yang menyebabkan infeksi tersebut. Oleh karena itu, pemilihan antibiotik untuk penanganan infeksi tersebut ialah dengan mempertimbangkan faktor pasien dan faktor di luar pasien. Faktor pasien yang dimaksudkan adalah kondisi ginjal dan hati, umur pasien, kondisi kehamilan dan menyusui, riwayat antibiotik yang sedang digunakan dan riwayat alergi. Ginjal dan hati adalah organ utama yang beraktivitas untuk eliminasi obat dari dalam tubuh, sehingga apabila terjadi kerusakan pada organ tersebut, perlu dilakukan penyesuaian dosis untuk menghindari akumulasi dan toksisitasnya. Begitu pula dengan umur, dosis obat memerlukan luas permukaan tubuh dan fungsi ginjal. Pada pasien geriatri, kadar kreatinin serum tidak selalu menunjukkan fungsi ginjal oleh karena itu dibutuhkan umur dan berat badan pasien untuk menunjukkan klirens kreatininnya (Leekha *et al*, 2011).

Sedangkan faktor di luar pasien yang dimaksud adalah dari segi obat atau Antibiotik. Hal-hal yang harus diperhatikan terkait faktor ini adalah farmakokinetik dan farmakodinamik obat, spektrum aktivitas dan efek pada flora normal, dosis, potensi efek samping yang ditimbulkan, interaksi obat hingga harga. Sifat farmakokinetika menentukan regimen antimikroba karena sifat

farmakokinetika menggambarkan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat (Oliphant & Madaras-Kelly, 2013).

Pemerintah juga telah mengeluarkan aturan dalam menggunakan antibiotik. Prinsip penggunaan antibiotik bijak (Prudent) (Kemenkes, 2011) :

1. Penggunaan antibiotik bijak yaitu penggunaan antibiotik dengan spektrum sempit, pada indikasi yang ketat dengan dosis yang adekuat, interval dan lama pemberian yang tepat.
2. Kebijakan penggunaan antibiotik (*Antibiotic policy*) ditandai dengan pembatasan penggunaan antibiotik dan mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama.
3. Pembatasan penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan menerapkan pedoman penggunaan antibiotik, penerapan penggunaan antibiotik secara terbatas dan penerapan kewenangan dalam penggunaan antibiotik tertentu.
4. Indikasi ketat penggunaan antibiotik dimulai dengan menegakkan diagnosis penyakit infeksi, menggunakan informasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium seperti mikrobiologi, serologi, dan penunjang lainnya. Antibiotik tidak diberikan pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus atau penyakit yang dapat sembuh sendiri (*self limited*).
5. Pemilihan antibiotik harus berdasar pada :
 - 1) Informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi dan pola kepekaan terhadap antibiotik.
 - 2) Hasil pemeriksaan mikrobiologi atau perkiraan kuman penyebab infeksi.
 - 3) Profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik.
 - 4) Melakukan de-eskalasi setelah mempertimbangkan hasil mikrobiologi dan keadaan klinis pasien serta ketersediaan obat.
 - 5) Obat dipilih atas dasar paling *cost effective* dan aman.
 - 6) Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan terhadap penggunaan antibiotik sehingga menjamin ketersediaan tenaga kesehatan yang kompeten, meningkatkan ketersediaan dan mutu fasilitas penunjang, mengembangkan sistem penanganan penyakit infeksi secara bersamaan, membentuk tim pengendali dan pemantau penggunaan antibiotik secara bijak, intensif dan berkesinambungan adalah langkah yang diambil untuk mewujudkan penerapan penggunaan antibiotik secara bijak.

2.5 Jenis Pemberian Terapi Antibiotik

Menurut Kemenkes RI (2017) pemberian antibiotik pada pasien terbagi menjadi tiga yaitu :

1. Antibiotik profilaksis bedah bersih (contohnya kraniotomi dan mata) dan bedah bersih terkontaminasi yaitu terapi penggunaan antibiotik sebelum, selama dan maksimal 24 jam setelah operasi untuk kasus yang secara klinis tidak terdapat infeksi, antibiotik profilaksis bertujuan untuk menjegah atau menghambat timbulnya infeksi pada tempat operasi. Sedangkan untuk bedah terkontaminasi dan kotor tidak perlu diberikan antibiotik profilaksis karena sudah diberikan terapi antibiotik.
2. Terapi antibiotik empiris merupakan terapi penggunaan antibiotik untuk penyakit infeksi yang jenis bakteri penyebabnya belum diketahui secara pasti, antibiotik ini diberikan 3-5 hari. Terapi antibiotik lanjutan boleh diberikan jika terdapat data hasil pemeriksaan laboratorium dan mikrobiologi. Terapi empiris ini diberikan berdasarkan pola mikroba dan kepekaan antibiotik. Oleh karena itu, sebelum terapi antibiotik empiris diberikan pada pasien terlebih dahulu dilakukan pengambilan sampel/spesimen untuk dilakukan pemeriksaan laboratorium. Pada terapi empiris (terapi awal), antibiotik yang digunakan sebagai terapi harus bisa mengatasi semua patogen yang menyebabkan penyakit infeksi dikarenakan penyebabnya belum diketahui. Paling sering digunakan untuk terapi empiris yaitu antibiotik kombinasi atau antibiotik tunggal dan berspektrum luas (Goodman & Gilman, 2012).
3. Terapi antibiotik definitif merupakan penggunaan antibiotik untuk penyakit infeksi yang telah diketahui jenis bakteri penyebabnya dan kepekaan bakteri tersebut terhadap antibiotik. Paling banyak digunakan sebagai terapi antibiotik definitif yaitu memiliki toksisitas rendah dan berspektrum sempit sehingga efek terapi yang diinginkan tercapai (Goodman & Gilman, 2012).

2.6 Tinjauan Evaluasi Antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik bertujuan untuk mengetahui kualitas dan kuantitas dari penggunaan antibiotik. Selain itu, juga bisa dijadikan acuan dalam membuat dasar penggunaan antibiotik di rumah sakit secara terstandar dan sistematis serta sebagai indikator kualitas layanan rumah sakit. Bentuk evaluasi

yang dilakukan dengan mempertimbangkan berbagai aspek yaitu indikasi, regimen dosis, gejala klinis dari hasil pemeriksaan laboratorium, keamanan dan harga. Pedoman dalam melakukan evaluasi tercantum melalui Permenkes No. 2406/ MENKES/ PER/XII/ 2011, dimana didalamnya terdapat dua metode untuk melakukan evaluasi yaitu secara kuantitatif dan kualitatif (Kemenkes, 2011).

2.6.1 Evaluasi secara Kuantitatif dengan Metode DDD

Untuk mengetahui tingkat penggunaan obat, diperlukan sistem klasifikasi dan unit pengukurannya. Oleh karena itu, evaluasi secara kuantitatif menggunakan ATC sebagai sistem klasifikasi dan DDD sebagai unit pengukurannya. Tujuan dari sistem ini adalah untuk melakukan perbandingan dalam mengkonsumsi obat dalam ruang lingkup internasional (WHO, 2016).

DDD (*Defined Daily Dose*) merupakan perkiraan dosis rata-rata antibiotik yang digunakan oleh pasien dewasa untuk suatu indikasi yang tepat. Metode DDD dapat dilakukan di rumah sakit dan komunitas yang membedakannya adalah satuannya yaitu DDD/100 hari rawat untuk penilaian di rumah sakit sedangkan DDD/1000 hari rawat untuk komunitas. Namun penilaian tetap sama menggunakan klasifikasi DDD sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan (Kemenkes RI, 2011).

Metode DDD bertujuan untuk mengetahui jumlah atau penggunaan antibiotik pada pasien dirumah sakit, sehingga hasil evaluasi tersebut dapat dengan mudah dibandingkan antar rumah sakit lainnya (Permenkes RI, 2011). Selain itu manfaat metode DDD yang lain yaitu untuk mendapatkan data yang baku dari penggunaan antibiotik dirumah sakit sehingga dapat dibandingkan data dari tempat lain WHO merekomendasikan klasifikasi penggunaan antibiotik secara ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) (Permenkes, 2015).

Klasifikasi DDD/ATC obat dapat dikelompokkan mulai dari sistem organ tubuh, sifat kimiawi, menurut indikasinya dalam farmakoterapi. Selain itu obat memiliki kode ATC yang telah ditetapkan berdasarkan klasifikasinya.

Tabel II. 1 Tingkat klasifikasi ATC (Permenkes RI, 2015).

No	Klasifikasi	Keterangan
1	Tingkat I	Kelompok anatomi, contohnya untuk saluran pencernaan dan metabolisme.
2	Tingkat II	Kelompok terapi/ farmakologi obat
3	Tingkat III	Subkelompok farmakologi obat
4	Tingkat IV	Subkelompok kimiawi obat
5	Tingkat V	Substansi kimia obat

Tabel II. 2 Contoh kode ATC obat (Permenkes RI, 2015).

No	Kode ATC	Tingkat	Keterangan Kode ATC
1	J	I	Antiinfeksi ditujukan untuk terapi sistemik
2	J01	II	Antibakteri ditujukan untuk terapi sistemik
3	J01C	III	Antibakteri golongan β -laktam dan penisilin
4	J01C A	IV	Penisilin yang berspektrum luas
5	J01C A01	V	Ampisilin
6	J01C A04	V	Amoksisilin

Menurut Kemenkes RI (2011) rumus perhitungan evaluasi penggunaan antibiotik secara kuantitatif dengan menggunakan metode DDD/100 *patient days* dirumah sakit yaitu:

$$\text{DDD/100 patient days} = \frac{\text{jumlah antibiotik yang dipakai (gram)}}{\text{standar DDD ketentuan WHO}} \times \frac{100}{\text{Total LOS}}$$

Adapun cara untuk menghitung dengan persamaan rumus diatas, yaitu:

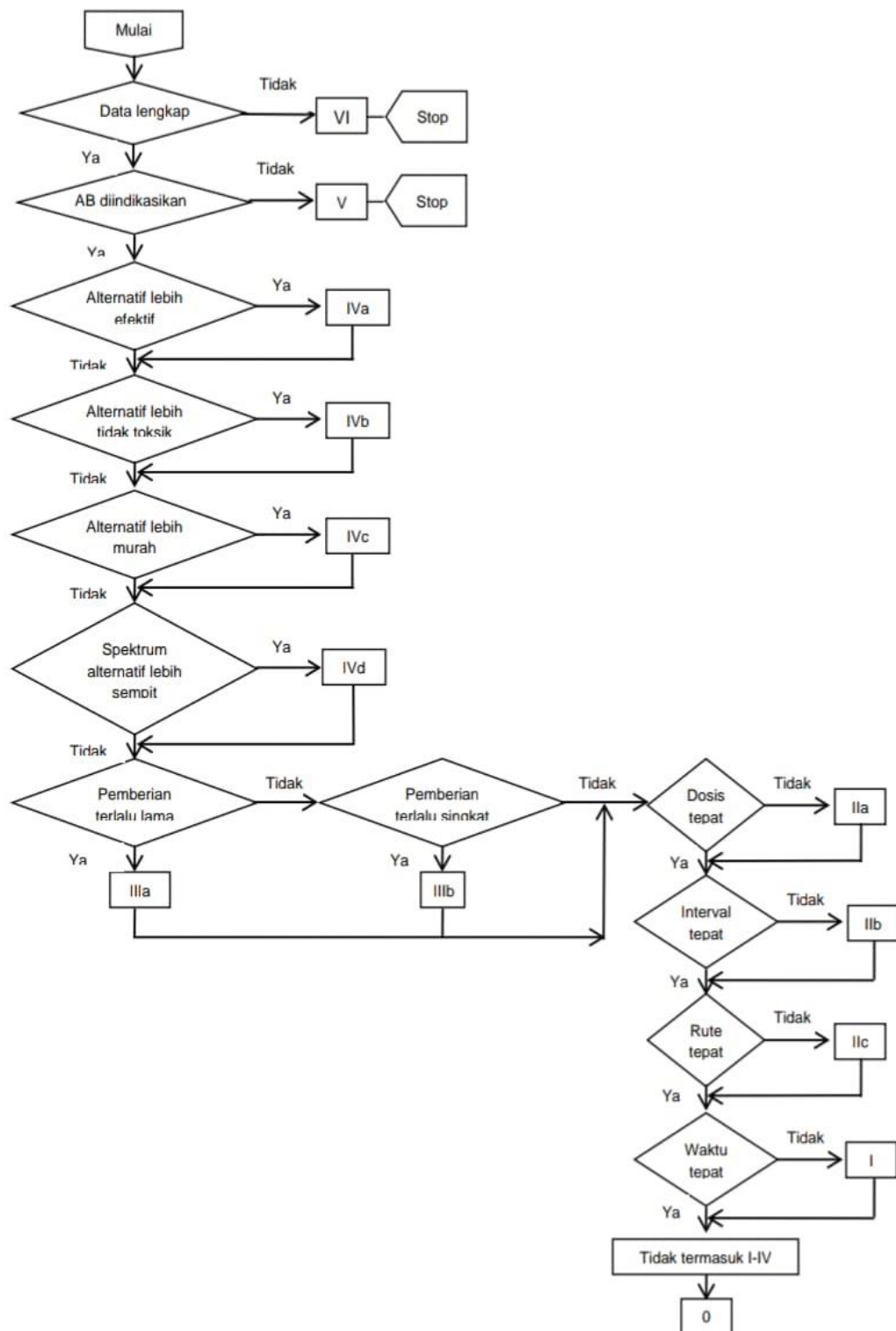
1. Mengamati rekam medis pasien yang mendapatkan terapi antibiotik selama perawatan.
2. Menghitung total lama waktu perawatan dirawat inap/LOS (*Length Of Stay*) untuk semua pasien.
3. Menghitung total penggunaan antibiotik (gram) yang digunakan pasien selama dirawat inap dirumah sakit.
4. Tahap terakhir menghitung DDD/100 *patient days*, sehingga penggunaan jumlah antibiotik bisa diketahui pada semua pasien.

2.6.2 Evaluasi secara Kualitatif dengan Metode Gyssens

Penggunaan antibiotik yang rasional berdasar pada pengetahuan dan pemahaman dari penyakit infeksi dan antibiotik. Adapun hal yang harus diperhatikan yaitu host, virulensi, farmakokinetik dan farmaodinamik obat, identitas, dan kerentanan mikroorganisme. Kualitas penggunaan antibiotik harus dimaksimalkan agar menjamin keberhasilan dalam jangka panjang. Dalam

melakukan evaluasi kualitas, penilaian dinilai dengan menggunakan rekam pemberian obat khususnya antibiotik, catatan medis pasien dan kondisi klinisnya. Dengan menggunakan alur penilaian metode *Gyssens* dapat didapatkan hasil secara kualitatif (Kemenkes, 2011). Metode *Gyssens* berbentuk diagram alir yang diadaptasi dan dikembangkan dari metode Kunin dengan menambahkan aspek waktu pemberian didalamnya. Metode *Gyssens* mengevaluasi seluruh aspek peresepan antibiotik seperti : penilaian perespan (data pasien), alternatif yang lebih efektif, lebih tidak toksik, lebih murah, spektrum lebih sempit. Selain itu juga dievaluasi lama pengobatan dan dosis, interval dan rute pemberian serta waktu pemberian. Dengan alur ini, terapi empiris dapat dinilai. Begitu pula bila ada terapi definitif setelah hasil pemeriksaan mikrobiologi diketahui (*Gyssens*, 2005).





Gambar 2. 1 Alur penilaian metode Gyssens (Gyssens, 2005)

Dengan menggunakan diagram alur ini, evaluasi akan dilakukan secara lengkap, pertanyaan harus berada pada urutan yang tetap sehingga tidak ada parameter yang ditinggalkan. Pembacaannya dimulai dari atas (Kategori VI) ke bawah dalam rangka untuk mengevaluasi keseluruhan proses.

1. Bila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI yang dimaksudkan data tidak lengkap adalah data yang tertera pada rekam medis dimana tidak ada data pasien, data klinis dan laboratorium (parameter SIRS), diagnosis kerja, atau halaman rekam medis hilang sehingga tidak dapat dievaluasi. Apabila data lengkap, dapat dilanjutkan ke pertanyaan selanjutnya, apakah antibiotik diindikasikan?
2. Bila tidak ada indikasi pemberian antibiotik, berhenti di kategori V. Indikasi adanya infeksi ditunjukkan dengan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri. Pada awal mula infeksi ditandai dengan demam, namun demam tidak selalu diakibatkan oleh infeksi, oleh karena itu pengetahuan tentang penyakit infeksi, dilihat dari parameter klinis tertentu sehingga dapat menentukan apakah pasien membutuhkan antibiotik atau tidak. Apabila terindikasikan, lanjutkan dengan pertanyaan, apakah pemilihan Antibiotik sudah tepat?
3. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih efektif, berhenti di kategori Iva. Awal pemberian antibiotik dimulai dalam situasi ketidakpastian bakteri penyebab dari infeksi, oleh karena itu diberikan terapi empiris. Bila infeksi yang dialami berat, dapat dilakukan kombinasi. Pilihan antibiotik yang lebih efektif didasarkan pada hasil pemeriksaan mikrobiologi lalu diberikan terapi antibiotik yang berlaku. Apabila tidak ada, pertanyaan selanjutnya adalah apakah ada alternatif lain yang kurang toksik?
4. Bila ada pilihan antibiotik alternatif yang kurang toksik, berhenti di kategori IVb. Penyesuaian toksisitas disesuaikan dengan kondisi pasien masing-masing misalnya kelainan pada ginjal untuk itu, untuk menghindari hal tersebut peresepan dilakukan penyesuaian (Gyssens, 2005). Apabila tidak toksik apakah ada alternatif lain lebih murah?

5. Bila ada antibiotik yang lebih murah daripada yang diberikan, berhenti di kategori IVc. Bila tidak ada, pertanyaan selanjutnya adalah apakah ada alternatif lain yang spektrum lebih sempit?
6. Bila ada antibiotik lain dengan spektrum lebih sempit, berhenti di kategori IVd. Apabila tidak ada alternatif lain yang spektrum aktivitasnya lebih sempit, dilanjutkan dengan pertanyaan, apakah durasi antibiotik yang diberikan terlalu panjang/singkat?
7. Lama pemberian antibiotik dinilai sesuai *guideline* yang ada yaitu :
 - 1) Pada kasus apendisitis akut, pemberian antibiotik profilaksis hanya sekali sebelum operasi, sedangkan pada pemberian antibiotik empiris diberikan hingga 4-7 hari (Solomkin *et al*, 2010; PAMC, 2015).
 - 2) Pada kasus fraktur terbuka, pemberian antibiotik profilaksis atau empiris dapat diberikan berdasarkan kategori fraktur tersebut sehingga pemberian antibiotik pada kasus ini dapat dilanjutkan hingga hari ke-3 pasca operasi (IOWA, 2017; SHC 2017). Trauma amputasi adalah kategori III dari fraktur terbuka.
 - 3) Pada kasus di daerah kulit dan jaringan lunak, pemberian antibiotik profilaksis hanya diberikan sekali sebelum operasi sedangkan 39 antibiotik empiris diberikan sampai hari 3-5 (ASHP, 2013; Kwak *et al*, 2017).

Apabila durasi pemberian antibiotik terlalu panjang, berhenti di kategori IIIa. Namun bila durasi pemberian antibiotik terlalu singkat, berhenti di kategori IIIb. Apabila tidak, dilanjutkan dengan pertanyaan mengenai dosis. Apakah dosis sudah benar?

8. Bila dosis pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIa. Dosis pemberian Antibiotik harus diatas MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) dapat dikatakan optimal. Selain itu, dosis yang diberikan harus. Bila dosisnya sudah tepat, dilanjutkan pertanyaan apakah interval saat pemberian antibiotik sudah tepat?
9. Bila interval tidak tepat, berhenti di kategori IIb. Penentuan interval dapat dilihat dari waktu paruh dan mekanisme aksi dari obat. Bila interval

pemberian antibiotik sudah tepat, dilanjutkan pertanyaan apakah rute pemberian antibiotik sudah tepat?

10. Bila rute pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIc. Pemberian secara intravena dapat digunakan pada pasien dengan masalah yang berat. Selanjutnya bisa disesuaikan bila dibutuhkan terapi oral dengan respon klinik dan fungsi saluran pencernaan yang baik. Apabila rute pemberian sudah tepat, dilanjutkan pada waktu pemberian antibiotik apakah sudah tepat?
11. Bila waktu pemberian tidak tepat, berhenti di kategori I Pemberian antibiotik profilaksis optimal adalah 30 menit-60 menit sebelum dimulainya pembedahan dengan durasi pemberian selama 24 jam.
12. Bila antibiotik tidak termasuk kategori I sampai dengan VI, Antibiotik tersebut merupakan katagori 0 atau rasional.

